

MESTRADO INTEGRADO

MEDICINA

# Mastectomia profilática: indicações e impacto no risco de desenvolvimento e sobrevivência do cancro da mama

Jorge Miguel Leal Félix

**M**

2018



Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar  
Universidade do Porto

# Mastectomia profilática: indicações e impacto no risco de desenvolvimento e sobrevivência do cancro da mama

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
Medicina

**O aluno**

Jorge Miguel Leal Félix  
Mestrado Integrado em Medicina 6º ano  
201207571  
Endereço eletrónico: jorge.felix12@gmail.com

**Orientador**

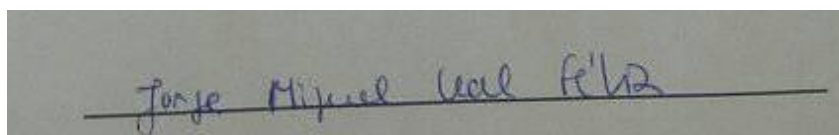
Drª Maria da Glória da Silva Ferreira  
Assistente de Oncologia Médica do Centro Hospitalar do Porto  
Assistente Graduado de Medicina Interna do Centro Hospitalar do Porto  
Investigadora Auxiliar  
Professora Auxiliar da Unidade Curricular de Medicina II

**Porto, junho 2018**

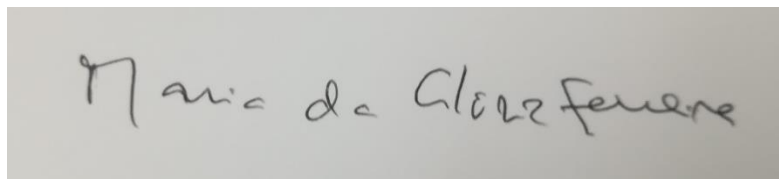
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar  
Universidade do Porto

# Mastectomia profilática: indicações e impacto no risco de desenvolvimento e sobrevivência do cancro da mama

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
Medicina



(Jorge Miguel Leal Félix)



(Maria da Glória da Silva Ferreira)

## **Agradecimentos**

À Drª Glória Ferreira, pelo constante interesse, motivação e disponibilidade ao longo do trabalho.

Aos meus amigos e familiares, pela ajuda extra tantas vezes fundamental.

## **Resumo**

O cancro da mama é um importante fator de mortalidade e morbilidade a nível mundial, tendo a sua incidência em Portugal vindo a aumentar. A mastectomia profilática afigura-se como uma estratégia redutora de risco para mulheres que têm um risco aumentado de virem a desenvolver cancro da mama. Dado o recente aumento da notoriedade na sociedade civil, torna-se importante fazer uma correta avaliação do risco, estando já disponíveis modelos estatísticos e estudos genéticos que permitem identificar os portadores de cancros da mama hereditários. Os estudos têm demonstrado um benefício desta técnica na redução da mortalidade e morbilidade em mulheres de alto risco, isto é, com mutação Breast cancer early onset gene 1 ou 2 e história familiar sugestiva. De uma forma geral, as mulheres demonstram-se satisfeitas com os resultados, muito em conta associados à possibilidade de reconstrução mamária. A decisão da estratégia terapêutica deve-se focar, para além de uma abordagem acerca dos benefícios e possíveis complicações decorrentes desta cirurgia, na componente psicológica.

## **Abstract**

Breast cancer is an important risk factor of morbidity and mortality worldwide with an increasing prevalence being registered in Portugal. Prophylactic mastectomy is a risk reduction option for women that have an increased risk of developing breast cancer. Due to an increased public awareness of this surgery, it is necessary to correctly assess the risk factors to take the full advantage. This can be achieved with new statistical models and genetic testing that identify hereditary types of breast cancer. Most studies have demonstrated beneficial effects of this procedure on the morbidity and mortality of women with high risk of developing breast cancer, such as those that have Breast cancer early onset gene 1 or 2 mutation and a family history suggestive of a high risk of developing breast cancer. Overall, women report a generalized satisfaction with this surgery, especially since there is an option for breast reconstruction. The medical approach such not only focus on the benefits and risk of this procedure, but also on the psychological effect on the patient.

## Índice

Introdução.....	6
Objetivos .....	7
Metodologia .....	8
Etiologia.....	9
Avaliação do risco em mulheres sem história pessoal de cancro da mama .....	10
Hereditários.....	10
História familiar .....	12
Carcinoma lobular <i>in situ</i> .....	13
Lesões benignas .....	13
Exposição a estrogénios .....	13
Fatores ambientais.....	14
Exposição a radiação .....	14
Variáveis socioeconómicas .....	15
Avaliação do risco numa mulher com história pessoal de cancro da mama.....	15
Instrumentos de avaliação do risco.....	17
Proposta terapêutica.....	19
Mastectomia .....	20
Contextualização.....	20
Reconstrução mamária .....	20
Impacto clínico da mastectomia profilática contralateral.....	22
Impacto clínico da mastectomia profilática bilateral .....	23
Outras estratégias de redução do risco .....	24
Conclusão.....	25

## **Lista de acrónimos**

ALH	Hiperplasia lobular atípica
ATM	ATM Serine/Threonine Kinase gene
BRCA1	Breast cancer early onset gene 1
BRCA2	Breast cancer early onset gene 2
BRIP1	BRCA1-interacting protein 1 gene
CBC	Cancro da mama contralateral
CHEK2	Checkpoint kinase 2 gene
CPM	Mastectomia profilática bilateral
DCIS	Carcinoma ductal in situ
ER	Recetores de Estrogénio
ESMO	European Society for Medical Oncology
HER2	Fator de Crescimento Epidérmico Humano 2
IDC	Carcinoma ductal invasivo
LCIS	Carcinoma lobular in situ
LN	neoplasias lobulares
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
PALB2	Partner and localizer of BRCA2
PR	Recetores progesterona
TP53	Tumor Protein p53
TRAM	Retalho pediculado musculo cutâneo do reto abdominal



## **Introdução**

O cancro da mama é uma entidade patológica que têm vindo a ganhar cada vez mais relevo. Este aumento encontra-se principalmente nos países desenvolvidos, sendo que o aumento da esperança média de vida é um fator importante no aparecimento de neoplasias malignas, mas existem outros fatores em estudo.

Em termos globais em 2012 o cancro da mama representou a principal causa de novos cancros bem como de a primeira causa de morte em mulheres. <sup>1</sup>

Em 2017 estimou-se que o cancro da mama representou cerca de 30% de todos os novos casos de cancro diagnosticados em mulheres, nos EUA. Houve um aumento da incidência de cancro da mama entre 2004 e 2013. A prevalência de mulheres com cancro da mama em 2016, de acordo com dados do Surveillance Research Program do CDC, era de 3560570, prevendo-se que em 2016 atinja as 4571210. Nas últimas duas décadas houve uma redução sustentada da mortalidade. Nas últimas 3 décadas, nos USA, a taxa relativa de sobrevivência a 5 anos tem vindo a aumentar, por melhoria no tratamento e deteção mais precoce. <sup>2 3</sup>

Os dados mais recentes da incidência e mortalidade recolhidos pelo European Network of Cancer Registries (ECNR), apontam para um aumento da incidência desde 1970 que tende a ser maiores nos países do Norte e Europa Ocidental, possivelmente pelo maior nível socioeconómico que pode estar associado ao uso de terapêutica hormonal de substituição e obesidade. Esta é também uma razão pela qual a maiores taxas de mortalidade registaram-se em alguns países do norte da Europa. Em relação à progressão da taxa de mortalidade esta foi aumentado até aos meados da década de 80 do século passado, tendo, a partir da década de 90, estabilizado ou até começado a reduzir. <sup>4</sup>

Para melhor compreender a realidade portuguesa, os seguintes dados foram obtidos a partir dos dados do Programa Nacional para as Doenças Oncológicas. Entre 2011 a 2015 tem-se verificado aumento da incidência com as taxas de mortalidade a manterem-se constantes.

## **Objetivos**

Fazer uma revisão sistemática acerca da mastectomia profilática como técnica com o potencial de reduzir a incidência e recorrência de cancro da mama. Para tal, é feita uma contextualização epidemiológica, são abordados os fatores que conferem um maior risco às mulheres e desta forma identificar quais as que têm um maior benefício com esta técnica cirúrgica, apresentação de alguns estudos populacionais que demonstrem ou não o benefício na sobrevivência. Ademais, introduz-se a reconstrução mamária e os fatores psicológicos que determinam a realização desta cirurgia. Finalmente, destacam-se outras estratégias de redução do risco.

## **Metodologia**

Foi realizada uma pesquisa de artigos na base de dados PubMed no mês de março de 2018. Sempre que nos artigos selecionados fosse feita referência a outros artigos considerados relevantes, esses foram também selecionados.

Não foi definido nenhum limite temporal, tendo-se limitado os artigos à língua inglesa e portuguesa. As palavras chave variaram de acordo com os vários subtítulos da introdução e do desenvolvimento. Na introdução, foram utilizados artigos com os termos “breast cancer incidence”, “breast cancer evolution” e “breast cancer mortality”. De forma a contextualizar esta entidade na realidade portuguesa foram consultados os relatórios da DGS “Doenças Oncológicas em Números – 2015” e “Programa Nacional para as Doenças Oncológicas 2017”. Assim, foram pesquisados artigos acerca da estratificação do risco, tendo sido utilizados os termos “breast cancer risk factors”, “hereditary breast cancer”, “predictors of breast cancer”, “BRCA mutations”, “risk assessment”, “genetic linkage analysis”, “genetic testing” e “genetic counseling”. Sempre que aparece a designação de breast cancer foi feita acrescentado “bilateral” e “contralateral”. Seguidamente foram pesquisados artigos que podiam elucidar a etiopatogenia, tendo sido escolhidos “breast cancer pathology”, “breast cancer classification”. Os termos “mastectomy”, “contralateral prophylactic mastectomy”, “bilateral prophylactic mastectomy”, “bilateral total mastectomy”, “skin-sparing mastectomy”, “breast reconstruction” serviram para a pesquisa de artigo relacionados com a mastectomia profilática e reconstrução. Finalmente, as restantes técnicas de redução de risco foram elaboradas a partir de artigo com as palavras chave “risk reducing breast cancer”, “prevention breast cancer” e “alternative options”. De forma a contextualizar estes artigos com a abordagem efetuada na prática clínica, utilizaram-se as Guidelines da NCCN e ESMO.

## **Etiologia**

Dado a elevada prevalência e mortalidade, torna-se fundamental compreender a fisiopatologia desta doença a fim de se conseguirem prever e adotar estratégias preventivas.

A neoplasia da mama pode ser entendida como um contínuo de transformações que se associa ao desenvolvimento de um vasto espectro de quadros clínicos, desde a doença *in situ*, não-progressiva, até aos tumores com comportamentos muito agressivos e rapidamente invasivos, com enorme capacidade de disseminação metastática.

O cancro da mama pode ser classificado em esporádico, familiar ou hereditário. A vasta maioria, cerca de 70%, têm origem em mutações esporádicas nas células somáticas.

Todavia, em 5 a 10% dos casos verifica-se uma componente hereditária. Designam-se por hereditários os cancros que têm um modo de transmissão hereditário definido, ocorrem numa idade precoce e por norma são bilaterais. Verifica-se transmissão autossómica dominante de mutações em genes envolvidos na regulação do ciclo celular e reparação do DNA, como o Breast Cancer genes 1 (BRCA1) e 2 (BRCA2) em 50% dos casos. Os tumores hereditários têm um grau clínico e patológico mais elevado e uma taxa de recorrência superior.<sup>5</sup>

Há, ainda, uma associação familiar descrita em 15 a 20% dos casos. Nos familiares há uma interação das mutações poligénica com o meio ambiente, pelo que não se consegue definir um padrão hereditário.<sup>6 7</sup>

Existem duas teorias que explicam a carcinogénese. Na teoria estocástica, ou clássica, uma célula epitelial diferenciada sofre um conjunto de transformações malignas, passando sucessivamente pelas etapas de ADH, DCIS, IDC.<sup>8</sup> A segunda hipótese é designada por teoria hereditária ou teoria das células estaminais, que preconiza que a primeira etapa da carcinogénese passa pela existência de uma cancer stem cell que é a única com capacidade autorregenerativa. De acordo com esta, os vários subtipos de tumores podem ser explicados pelo tipo histológico da célula que sofreu mutação, de modo que as células mais primitivas e indiferenciadas poderiam estar na origem dos tumores mais indiferenciados e agressivos.<sup>9</sup>

## **Avaliação do risco em mulheres sem história pessoal de cancro da mama**

Os fatores de risco correspondem aos agentes e situações que aumentam a incidência de cancro da mama. Tal pode dever-se a um aumento da taxa de mutações, do número de células epiteliais ou da penetrância dos genes.

### **Hereditários**

A realização de estudos de linkage em famílias com elevado número de casos e onde se assumiu uma transmissão mendeliana permitiu descobrir a localização dos genes de alta penetrância, nomeadamente o BRCA1 ou 2.<sup>10</sup> Estes mostraram que BRCA1 está localizado no cromossoma 17q<sup>11</sup> e tem como função regular o ciclo celular e reparação do dano no DNA, nomeadamente double strand break. Foram identificadas mais de 500 variações no gene BRCA1, sendo que poucas foram associadas a doença. A maioria corresponde a mutações do tipo frameshift, todavia algumas point mutations, mais concretamente, minissense mutations também foram identificadas.<sup>10</sup> Os portadores da mutação do gene BRCA1 apresentam um tipo histológico de carcinomas medulares, embora os cancros da mama hereditários são maioritariamente carcinomas ductais invasores de alto grau pouco diferenciados.<sup>12</sup> O gene BRCA 2 também está envolvido nos mecanismos de reparação do dano do DNA (*double strand break*) e regulação do ciclo celular. Encontra-se no cromossoma 13q, codificando uma fosfoproteína de 3194 aminoácidos.<sup>13</sup>

A prevalência das mutações nas mulheres com síndrome cancro da mama e ovário é de 90%, tendo sido identificadas mais de 2000 tipos de mutações. Nos judeus Ashkenazi são mais frequentes as mutações fundadoras: 85delAG, 5382InsC e 174delT.<sup>14</sup> A síndrome hereditário ovário-mama confere um risco de 82% ao longo da vida de cancro da mama. Portadores de mutação BRCA 1 ou 2 têm um risco cumulativo aos 80 anos de desenvolver cancro da mama na ordem dos 70%.<sup>15</sup> Já um estudo conduzido por Ford et al, demonstrou que mulheres com mutação no gene BRCA1 ou 2 têm um risco cumulativo aos 70 anos de desenvolver cancro da mama invasivo entre 55% e 85% e de cancro do ovário invasivo de 15% a 65%.<sup>16</sup> A variabilidade do risco depende da penetrância nas diferentes populações. Este aumento de risco parece aumentar com a idade como ficou demonstrado num estudo realizado pelo National Cancer Institute numa população de 5331 judeus Ashkenazi em que se verificou que o risco de cancro da mama nos portadores aumentava com a idade, sendo 33% aos 50 anos e 56% aos 70 anos.<sup>17</sup>

Apesar dos genes BRCA serem de alta penetrância existem alguns fatores epigenéticos que podem modificar a sua penetrância. Concluiu-se que existem dois fatores de risco modificáveis que contribuem para uma idade mais tardia de aparecimento do cancro da

mama, sendo o exercício físico durante a adolescência e peso ideal durante aquando da menarca e aos 21 anos.<sup>18</sup>

A pesquisa de mutações nos genes BRCA é feita por PCR ou técnica de Sanger. Nos casos em que a pesquisa de mutação BRCA se revela negativa, devem suspeitar-se de inserções ou deleções de grandes dimensões.<sup>12</sup>

Para além do BRCA1 ou 2, existem outros genes de alta penetrância como p53, PTEN, CDH1.<sup>19</sup> Estas são raras na população geral  $\leq 0.1\%$ , podendo ser encontradas em quase 2% dos judeus Ashkenazi.<sup>10</sup> Já as mutações CHEK2, BRIP1, ATM e PALB2 possuem penetrância intermédia e têm uma prevalência de  $\leq 0.6\%$ . Finalmente, as variantes alélicas, dos quais se destaca ESR1, FGFR2, TOX3, contribuem para cancro da mama de uma forma poligénica, sendo bastante comuns (5 a 50% da população).<sup>20 21</sup>

A mutação no gene p53 contribui para o aparecimento de cancro da mama, sarcomas, leucemias, carcinomas adrenocorticais e neoplasias do sistema nervoso central. Esta apresentação fenotípica designa-se síndrome de Li-Fraumeni e confere um risco estimado de 50% de virem a desenvolver cancro da mama aos 50 anos.<sup>10</sup>

A síndrome de Cowden é uma doença rara, autossómica dominante, causada por mutações no gene supressor tumoral PTEN, localizado no cromossoma 10q. Tem uma forte associação com hamartomas em múltiplos órgãos. As manifestações mais habituais, para além da maior incidência de neoplasias, incluem macrocefalia e a presença de lesões mucocutâneas.<sup>12 22 23</sup>

A síndrome de Peutz-Jeghers caracteriza-se por mutações no gene STK11. Os indivíduos portadores de mutações no gene STK11 apresentam um risco cumulativo de mais de 85% de desenvolvimento de neoplasias ao longo da sua vida, sendo as mais frequentes as neoplasias da mama (risco de aproximadamente 50%), cólon, esófago, estômago, intestino delgado, pâncreas, pulmão, útero e ovário.<sup>12 24</sup>

Os estudos de ligação permitiram identificar também genes de penetrância moderada como o BRIP1, ATM, PALB2 e CHEK2 que conferem um risco 2 vezes superior de desenvolver cancro da mama. A mutação CHECK 2 \*1100delC é a mutação mais comum, encontrada em cerca de 1 a 2%. CHK2 interage com a p53 e BRCA1. A mutação no gene CHEK2 confere um aumento do risco de cancro da mama num indivíduo com um genótipo que mostra predisposição ao cancro da mama. A mutação BRIP codifica uma proteína que atua ao nível do terminal C do BRCA1. A maioria são point mutations. Também surge associada à anemia de Fanconi.<sup>12</sup>

Outra mutação pode afetar a proteína ATM que está envolvida na monitorização e reparo de danos no DNA, este processo é feito através da regulação do BRCA1 e CHK2. Numa recente metanálise esta mutação conferia um risco relativo de 2,3, sendo mais elevado em mulheres com menos de 50 anos. Tem uma hereditariedade autossómica recessiva. Estas mutações podem ser desencadeadas pela exposição a fatores ambientais, nomeadamente selénio. Esta mutação está associada ao desenvolvimento da síndrome Ataxia-Telangiectasia. O gene que codifica a proteína PALB2 quando mutado confere um risco relativo de 2,3 que é maior no subgrupo das mulheres com menos de 50 anos.<sup>12</sup>

Com a evolução das técnicas laboratoriais foi possível identificar alelos de baixa penetrância que podem contribuir para o risco de desenvolvimento de cancro da mama de uma forma poligénica. Enquanto os genes de alta penetrância aumentam o risco de cancro através da inativação de genes supressores tumorais, os SNPs (single-nucleotide polymorphism), que se localizam em regiões não codificadoras, parecem aumentar a expressão de genes que promovem o crescimento celular (oncogenes). O aumento do risco é ligeiro, com estudos a apontar para um odds ratio de 1,26.<sup>12</sup>

#### História familiar

O cancro da mama familiar é definido como a existência de dois ou mais familiares de primeiro grau no pedigree nuclear, incluindo o probando.<sup>25</sup> É de realçar que existem genes que determinam uma predisposição para o cancro da mama que ainda não foram identificados, pelo que a história familiar deverá sempre constituir um fator de risco. A história de um familiar de primeiro grau (mãe ou irmã) com cancro da mama aumenta significativamente o risco cumulativo, cerca de 46%.<sup>26</sup> Uma história familiar sugestiva na ausência de uma mutação genética também se pode relacionar com fatores epigenéticos, nomeadamente metilações no DNA. Num estudo conduzido por Southey et al., foram identificadas 24 alterações epigenéticas que eram transmitidas ao longo de gerações, sem que a sequência de nucleótidos fosse afetada.<sup>27</sup>

Para além de ser um fator de risco independente, a história familiar também pode aumentar a penetrância da mutação dos genes BRCA 1 ou 2. Assim, se compreende que as mulheres com familiares de primeiro grau com cancro e portadoras da mutação BRCA 1 ou 2 tenham maior risco de virem a desenvolver cancro do que mulheres com apenas mutação BRCA 1 ou 2.<sup>15 27</sup>

### Carcinoma lobular *in situ*

É importante ter em conta as neoplasias lobulares (LN). Esta entidade engloba o carcinoma lobular *in situ* (LCIS) e a hiperplasia lobular atípica (ALH).

O LCIS foi descrito inicialmente por Foote e Stewart e caracteriza-se por passar despercebida nos exames complementares de diagnóstico como a mamografia, sendo muitas vezes um achado acidental aquando da realização de uma biópsia mamária. Tem uma apresentação mais bilateral. O LCIS também tem sido alvo de estudos que apontam para um aumento do risco de cancro da mama invasivo de 9 a 12 vezes. Porém, a utilização recente de técnicas de hibridização de DNA têm apontado para que o LCIS seja uma forma precursora de cancro da mama invasivo. Estes têm mostrado mutações semelhantes no LCIS e cancro da mama invasivo. Ademais, dados do estudo SEER mostraram uma associação do LCIS mais ao aparecimento de cancro invasivo do tipo lobular que ductal. Além disso, o estudo National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project mostrou que das 180 mulheres com LCIS a maioria dos cancros invasivos ocorria na mama ipsilateral.<sup>28</sup>

Atualmente pensa-se que as neoplasias lobulares podem traduzir a exposição a um estímulo carcinogénico que causa tanto LCIS como carcinoma invasivo. Este carcinogénio numa célula desencadearia hiperplasia (LCIS) enquanto noutras desencadearia uma transformação maligna (cancro da mama invasivo). Por outro lado, as neoplasias lobulares podem também representar um estágio intermédio na progressão para cancro da mama invasivo.<sup>29</sup>

### Lesões benignas

O LCIS, ALH e ADH não são tanto fatores de risco, mas antes lesões precursoras de cancro da mama invasivo.<sup>30</sup> Estas lesões histológicas de moderado a elevado risco contralateral podem evoluir para cancro da mama invasivo lobular, de acordo com a sequência ADH, DCIS, IDC.<sup>31</sup> Newsham também demonstrou que poderá haver progressão de carcinoma lobular *in situ* para carcinoma invasor.<sup>32</sup>

### Exposição a estrogénios

Um estudo elaborado a partir de dados do Nurses' Health Study conclui que uma idade precoce da menarca aumenta o risco, uma menopausa precoce diminui o risco e o número de gestações de termo é outro fator de risco que é modificado pela idade da



primeira gestação de termo. A fisiopatologia inerente é que a exposição prolongada ou aumentada a estrogénio está associada a um aumento do risco, pelo aumento da proliferação celular e subsequente acumulação de mutações no DNA.<sup>26 32</sup>

A utilização da terapêutica de substituição hormonal parece ter uma correlação positiva com o cancro da mama, o que é demonstrado em vários estudos.<sup>33 34 35</sup>

Verifica-se que mulheres múltiparas e com uma idade precoce da primeira gestação de termo têm um risco reduzido. Observa-se também que a história de várias gestações de termo confere um efeito protetor que vai aumentando com a idade. Assim, a idade precoce da menarca, nuliparidade e idade tardia da menopausa aumentam o número de ciclos menstruais e consequentemente há uma maior probabilidade de se desenvolver cancro da mama. O aumento do exercício físico e a lactação parecem diminuir o número de ciclo ovulatórios, o que confere um efeito protetor.<sup>10</sup>

Idade da menarca, paridade, ooforectomia são fatores modificadores da penetrância dos genes BRCA 1 ou 2.<sup>15</sup>

#### Fatores ambientais

A obesidade confere um risco aumentado que se torna mais evidente após a menopausa. Mulheres que apresentem ganho de peso acima da média têm um risco superior de 19%. Uma possível justificação passa pelo aumento dos níveis circulantes de hormonas esteroides.<sup>10</sup>

O consumo de álcool também parece conferir um risco aumentado, uma vez que o consumo em média de uma bebida por dia aumenta a incidência cumulativa aos 70 anos em 7%.<sup>26</sup> Ademais, o consumo de álcool aumentado associa-se a níveis de estradiol mais elevados.<sup>36</sup>

#### Exposição a radiação

Doentes com linfoma de Hodgkin que tenham feito radioterapia com campo extenso apresentam um aumento do risco, modelado pela exposição a estrogénios.<sup>37</sup> A radiação funciona como um agente mutagénico, tendo-se verificado um aumento da incidência de neoplasias no Japão após a 2ª Guerra Mundial. A exposição à radiação tem um maior efeito se for durante a adolescência, pois trata-se de um período de desenvolvimento ativo da mama.<sup>10</sup>

## Variáveis socioeconómicas

Vários fatores sociodemográficos têm sido associados a uma maior probabilidade de MCP. Estes fatores incluem a idade mais jovem, raça caucasiana, história familiar de cancro da mama, nível socioeconómico mais elevado e seguros de doença privados.

### **Avaliação do risco numa mulher com história pessoal de cancro da mama**

O risco de aparecimento de cancro é independente nas duas mamas, sendo que o aparecimento de cancro na mama contralateral está aumentado em mulheres com história pessoal de cancro da mama invasivo uma vez que a mama contralateral também esteve exposta aos mesmos fatores de risco <sup>38</sup>

O estudo recente de Gao et al, usando dados do Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) mostrou que nas mulheres com história de cancro da mama unilaterais apresentavam uma incidência cumulativa de cancro da mama contralateral de 3%, 6,1%, 9,1% e 12% aos 5, 10, 15 e 20 anos, respetivamente. <sup>30</sup>

As síndromes hereditárias têm geralmente uma apresentação bilateral, pelo que mulheres com um diagnóstico de cancro da mama unilateral hereditário, muito provavelmente irão desenvolver outro cancro primário contralateral. Assim, se compreende porque o risco de recorrência contralateral é superior nas mulheres com um cancro índice hereditário em relação às com cancro esporádico.<sup>12</sup> . <sup>39</sup>Estima-se que a incidência cumulativa de cancro da mama contralateral é de 37% aos 30 anos e 52,3% aos 70, nos portadores da mutação BRCA1 ou 2. <sup>38</sup> O risco de uma mulher portadora de uma mutação BRCA desenvolver cancro da mama contralateral ao fim de 10 anos do diagnóstico do cancro índice situa-se entre 13% e 40%. Mulheres com mutação de transmissão hereditária no gene BRCA têm um risco elevado de desenvolver cancro da mama contralateral, sendo que o diagnóstico antes dos 50 anos e a existência de vários familiares de primeiro grau afetados exercem um efeito sinérgico. <sup>40</sup>

É de realçar que a existência de familiares de primeiro grau com cancro da mama bilateral conferem à doente um risco a dez anos de desenvolver CBC em muito semelhante a ser portadora de uma mutação BRCA1 ou 2. <sup>41</sup> Mulheres com mutação BRCA 1 ou 2 têm um aumento do risco de virem a desenvolver CBC no prazo de 10 anos de 8,4%, se tiverem mais de 50 anos, e de 28,3% se tiverem menos de 40. <sup>41</sup> Estudos conduzidos por Shahedi e Kirova et al mostraram que mulheres com história pessoal de cancro e alto risco familiar, mas sem mutação BRCA1 ou 2 tinham um risco aumentado de desenvolver cancro da mama contralateral, enquanto Tilanus mostrou que a taxa de cancro contralateral estava

apenas ligeiramente elevada quando comparada com os cânceros esporádicos.<sup>42</sup>

Uma análise univariada demonstrou risco igual ou superior a 1,67 calculado pelo método de Gail é um dos fatores preditores significativos de cancro da mama contralateral.<sup>40</sup>

Os doentes com HER2+ têm risco aumentado de recorrência de cancro da mama.<sup>43</sup>

O status hormonal ainda é um fator de risco controverso.<sup>44</sup> O Women's Environmental Cancer and Radiation Epidemiology Study demonstrou um risco relativo de 1,3 de recorrência de cancro na mama contralateral nas mulheres com recetores hormonais para estrogénio (ER) e progesterona (PR) negativos. Há também evidência de que o status hormonal negativo está associado a um risco 30% superior de cancro mama contralateral. A associação entre o status dos recetores hormonais não parece ser modificada pela história familiar e idade do diagnóstico. Apesar de se pensar que o efeito protetor conferido pelo ER+ estaria associado à administração de tamoxifeno adjuvante ao primeiro cancro da mama, tal não se verificou.<sup>45</sup> Todavia, em outros estudos verificou-se que o risco relativo de uma mulher vir a ter neoplasia mamária é semelhante quer o cancro primário tivesse recetores hormonais positivos ou negativos, quando as restantes variáveis são constantes, pelo que o status ER parece não influenciar o risco de recorrência. Assim, assumiu-se que o aumento do risco relativo se deve a fatores de risco associados ao cancro da mama contralateral, ou seja, ER não são um fator de risco per se.<sup>44</sup>

Erdreich et al demonstraram que o tipo histológico lobular invasivo estava associado a um risco de 2,6 vezes superior de recorrência contralateral.<sup>40</sup> A histologia lobular está associada a cânceros da mama bilaterais, pelo que o risco de cancro da mama contralateral nos casos em que o tumor índice é invasivo do tipo lobular está associado a um risco de 30%.<sup>45</sup>

Numa análise univariada foram identificados como fatores de risco para o aparecimento de lesões de moderado a alto risco na mama contralateral. Porém, a raça, histologia do cancro índice, a utilização de terapêutica de substituição hormonal e história familiar de primeiro grau não parecem estar associados.<sup>40</sup>

Numa análise multivariada a idade superior ou igual a 50 anos de aparecimento do cancro índice e a existência de lesões histológicas ipsilaterais de risco moderado a alto foram identificados como preditores do aparecimento de lesões histológicas de moderado a elevado risco na mama contralateral.<sup>40</sup>

O risco de cancro da mama contralateral é superior nos multicêntricos e lobulares.<sup>40</sup>

## **Instrumentos de avaliação do risco**

Face aos vários riscos que levam ao aparecimento e recorrência de cancro da mama, é pertinente fazer uma rigorosa análise desse risco a fim de se adotarem estratégias de redução do risco, tais como cirurgia, quimioprofilaxia ou vigilância apertada.

De acordo com as guidelines da NCCN, deve primeiramente ser colhida uma história pessoal e familiar detalhada. Devem ser procurados padrões familiares que sugiram presença de mutações hereditárias em genes de alta penetrância. De acordo como as guidelines da NCCN, mulheres sem história pessoal de cancro da mama que apresentem familiares com mutação nos genes BRCA1/2, p53 e PTEN, cancro da mama bilateral num único elemento da família, dois ou mais indivíduos com cancro da mama primária no mesmo lado da família materna ou paterna, independentemente da idade ou género, mais do que um caso de cancro do ovário primário invasivo, um familiar de primeiro ou segundo grau com diagnóstico de cancro da mama antes dos 45 anos ou história de cancro da mama masculino na família apresentam uma elevada possibilidade de cancro da mama hereditário. Deve ser realçado que estas mutações fenotipicamente correspondem a síndromes hereditárias, pelo que a existência de cancro do pâncreas, da próstata, cancro gástrico difuso, pólipos hamartomatosos, sarcomas, carcinomas adrenocorticais, tumores cerebrais, cancro do endométrio, devem ser questionados. Nas mulheres com esta história familiar está aconselhado e possível estudo genético.<sup>46</sup> Já nas mulheres com história pessoal de cancro da mama, as guidelines da NCCN referem que se deve referenciar para aconselhamento genético as mulheres com um familiar portador de uma mutação num gene com elevada penetrância, um familiar com cancro da mama diagnosticado com 50 ou menos anos, um familiar com cancro da mama triplo negativo (ER-, PR-, HER2-) diagnosticam aos 60 ou menos anos, um familiar com cancro da mama com 50 ou menos anos ou um ou mais familiares com cancro da mama invasivo ou dois ou mais familiares com cancro da mama, próstata e/ou pancreático ou história pessoal de cancro pancreático ou ser de uma população de alto risco. Para além disso, todos as mulheres com história familiar ou pessoal de outras patologias referentes às síndromes hereditárias do cancro da mama ou então que tenham ascendentes judeus Ashkenazi com cancro da mama, ovários ou pâncreas devem ser avaliadas para testes genéticos.<sup>47</sup> Estas recomendações da NCCN vão de encontro às NICE guidelines que recomendam que mulheres entre os 40 e 49 anos com um risco a 10 anos superior a 8% ou com um risco ao longo da vida superior a 30% ou com uma elevada probabilidade de mutações nos genes BRCA1, BRCA2 ou TP53 devem ter aconselhamento genético.<sup>48</sup>

Após o aconselhamento genético e nas mulheres que cumprem os critérios das guidelines NCCN, é efetuado um teste genético específico para a síndrome genética que a história

familiar sugere. Se o resultado for negativo, podem-se optar pelo *multi-gene testing*.<sup>47</sup> Foram também desenvolvidos modelos matemáticos computacionais que determinam a probabilidade de se identificarem as mutações. Todavia, estes não devem substituir uma avaliação detalhada por um geneticista.<sup>48</sup> Estes modelos estatísticos podem subdividir-se em empíricos e preditores do risco genético. Destes o Shattuck-Eidens, modelo de Couch, o Myriad Genetic Laboratories são ferramentas de avaliação da história familiar. Dos modelos preditores, destaca-se o BRCAPro, o modelo da Yale University, o modelo do International breast Cancer intervention Study (IBIS) também conhecido como modelo de Tyrer-Cuzick e o modelo BOADICEA.<sup>49</sup> O *Manchester scoring system* foi desenvolvido como método de identificar mais facilmente os doentes com possíveis mutações hereditárias.<sup>48</sup>

Por outro lado, se nem a história familiar nem os testes computacionais acima referidos forem sugestivos de mutações hereditárias, podem ser identificados outros fatores que confirmem um risco aumentado de desenvolvimento de cancro da mama. Destaca-se a exposição antes dos 30 a radioterapia torácica, história pessoal de LCIS, mas também existem outros fatores relacionados com o estilo de vida, história obstétrica e ginecológica bem como existência de lesões histológicas neoplásicas. Foram desenvolvidos modelos computacionais preditores do desenvolvimento de cancro da mama.<sup>49</sup> O modelo de Gail foi desenvolvido em 1989 com base nos dados do Breast Cancer Detection and Demonstration project, tendo sido posteriormente validado pelo Nurese's Health study. Este modelo foi modificado e usa como fatores de risco a idade, história hormonal e reprodutiva, história de hiperplasia atípica e outras lesões histológicas e o número de familiares de primeira geração com cancro da mama.<sup>49</sup> Este e outros modelos ponderam os vários fatores de risco, determinando um valor de corte a partir do qual as mulheres possuem um elevado risco, sendo que nas guidelines do NCCN é definido como 1,67% para o modelo de Gail modificado. Outros modelos são o de Claus, o BCRAPro, Jonker, o de IBIS ou de Tyrer-Cuzick. Todos estes modelos têm a limitação de se basear em fatores de risco quando cerca de 60% dos cancros da mama surgem na ausência de fatores de risco identificáveis.<sup>49</sup>

## **Proposta terapêutica**

É importante o envolvimento da doente no processo de decisão, devendo esta ter na sua posse todas as informações para tomar uma decisão esclarecida.

As mulheres com história familiar sugestiva de síndrome hereditário, com ou sem mutação identificada ou então que possuam história de radioterapia torácia antes dos 30 anos ou história de LCIS ou um risco a cinco anos calculado pelo modelo de Gail superior ou igual a 1,7% e uma esperança média de vida de 10 ou mais anos são elegíveis para estratégias redutoras de risco.<sup>30 46</sup>

Nas doentes com risco moderado a leve os estudos são mais inconclusivos acerca do benefício das estratégias redutoras de risco dado que os seus efeitos secundários se tendem a sobrepor ao seu benefício. Este aspeto pode ser particularmente difícil de assimilar, especialmente naquelas em que têm história pessoal de cancro da mama. Estas doentes tendem a sobrestimar o risco de um cancro primário contralateral.<sup>41</sup>

## **Mastectomia**

### **Contextualização**

Num estudo que teve por base os dados do Nationwide Inpatient Sample foram observados 178603 mastectomias, sendo 86,9% mastectomias unilaterais terapêuticas, 12% contralaterais profiláticas e 1,1% bilaterais profiláticas. Desde 1998 até 2008 a realização de mastectomia profiláticas contralaterais aumentou 15% e as bilaterais profiláticas 12%.<sup>9</sup>

Nos últimos anos tem-se assistido a uma alteração do paradigma de uma mastectomia total para a mastectomia poupadora de pele, com posterior reconstrução do complexo mamilo-aréola.<sup>50 51</sup> A cirurgia poupadora de pele tem um melhor aspeto estético e implica um menor tempo cirúrgico.<sup>52</sup> Por oposição, na mastectomia total a pele é totalmente removida, sendo posteriormente usados enxertos cutâneos.<sup>50</sup> Há a remoção de todo o tecido mamário até à fáscia do peitoral maior.

A mastectomia profilática reduz o risco de aparecimento de cancro da mama invasivo na ordem dos 80%.<sup>53</sup> Para além da redução da incidência de cancro da mama, a cirurgia profilática tem um efeito psicológico benéfico de redução do medo associado que é frequente em mulheres com história familiar. Devem ser identificadas as doentes com um risco emocional mais elevado de forma a encontrar apoio psicológico adequado. Assim, é importante a avaliação do risco ser feita por uma equipa multidisciplinar.<sup>54</sup>

### **Reconstrução mamária**

A reconstrução mamária imediata reduz a sensação de trauma e de alteração da imagem corporal que muitas mulheres sentem após a mastectomia. É importante principalmente em idades jovens pelo seu papel na redução das implicações psicológicas, sociais e sexuais negativas inerentes a este procedimento. Outros estudos demonstram que a reconstrução aumenta a autoestima, reduz o stress psicológico, melhora a perceção com o corpo e de uma forma geral a qualidade de vida da mulher.<sup>55</sup>

A técnica de reconstrução com tecidos autólogos é a que tem sido mais utilizada uma vez que em termos de resultados cirúrgicos e relação custo-eficiência os tecidos autólogos têm vantagem sobre próteses.<sup>56 55</sup>

Na reconstrução mamária pode utilizar-se um material protético, um tecido autólogo ou então ambos, situação que se designa por mista. A escolha da técnica apropriada deve-se basear em critérios de natureza anatómica, nomeadamente a laxidez e espessura da

parede torácica, o estado da musculatura torácica e a existência de zonas de tecidos dadores autólogos. A doente deve ser informada das vantagens e desvantagens de cada técnica de modo a tomar uma escolha fundamentada.

Existem dois tipos de materiais protésicos, as próteses de volume fixo ou então expansores de volume ajustável.

A escolha de próteses de volume fixo implantadas na região submuscular está indicada quando o volume mamário é pequeno, são ligeiramente ptóticas ou quando se usa retalho músculo-cutâneo do grande dorsal (TRAM).<sup>57</sup> As complicações associadas à colocação de prótese podem ser divididas em iniciais como infeção, necrose, sangramento, luxação da prótese, reduzido suprimento arterial e pneumotórax. Já as complicações tardias podem-se dividir em infeção, necrose, formação de cápsula, luxação da prótese e mau resultado cosmético.<sup>55</sup> Estas devem ser tidas em consideração já que a taxa de complicações neste estudo foi de 49,6%.<sup>42</sup> A utilização de matriz de derme acelular reduz o risco de contratura capsular.<sup>58</sup>

Em relação aos expansores mamários, estes devem ser colocados num plano retro muscular, de modo a que a pele mantenha as suas características e se minimize o efeito de rippling. A expansão deve ser feita de modo periódico até se obter o volume pretendido. A reconstrução com expansores pode ser feita em um ou dois tempos cirúrgicos, na medida em que há colocação de um expensor de modo a aumentar o tecido cutâneo e o volume necessário para a posterior colocação da prótese que é um invólucro de silicone preenchido com solução salina ou com silicone.<sup>59</sup> As vantagens do uso dos expansores prendem-se com a sua simplicidade técnica, segurança e inexistência de morbilidade da zona dadora. As desvantagens desta técnica incluem a infeção, esvaziamento do implante, contractura capsular e diferenças em textura e simetria, quando comparadas com a mama contralateral, o que pode levar a múltiplas cirurgias de simetrização.<sup>59 60</sup>

Os tecidos autólogos podem ser pediculados ou livres. Os retalhos podem advir da parede abdominal inferior, destacando-se o TRAM, retalho livre músculo cutâneo de reto abdominal (TRAMlivre), retalho perfurante livre baseado na artéria epigástrica inferior profunda (DIEP), retalho perfurante livre baseado na artéria epigástrica inferior superficial (SIEA). Outro tecido autólogo é o grande dorsal que se revela fiável e muito versátil, podendo ser usado em reconstrução mamária imediata ou diferida em todos os tipos de mamas. Tem vantagens sobretudo na reconstrução de mamas grandes e ptóticas. Esta técnica também pode ser usada para reconstrução torácica em tumores grandes sem resposta à terapêutica ou em recidivas na parede torácica após cirurgia prévia. Este



permite a reconstrução da pele e volume, embora na maioria dos casos tenha de se utilizar um material protético (expansor ou prótese) para o volume ser adequado.<sup>57</sup>

### **Impacto clínico da mastectomia profilática contralateral**

Nos últimos anos tem-se verificado um aumento das taxas de mastectomia profilática contralateral nos EUA, passando de 11% para 56%. Dados do registo SEER indicam que, durante o período de 1993-2003, a taxa de CPM em doentes com cancro da mama invasivo unilateral aumentou de 1,8% para 4,5%.<sup>26</sup> Nos EUA a opção de mastectomia contralateral profilática é mais frequente em mulheres jovens, de etnia caucasiana, com maior grau de instrução e com nível socioeconómico mais alto, o que lhes possibilita ter seguros que cubram esta opção cirúrgica.<sup>5 61</sup>

De acordo com os dados do University Hospital Basel, na Suíça, a taxa de realização desta cirurgia manteve-se estável nos 2,6%. As possíveis diferenças podem ser explicadas por contextos médicos, sociais e culturais diferentes. Observa-se que 27% das mulheres com mutação BRCA1 ou 2 e com cancro da mama nos EUA e Canadá optam pela cirurgia contralateral profilática, enquanto apenas 5% das mulheres europeias a adota.<sup>40</sup>

Num estudo que envolveu 2695 mulheres com diagnóstico de cancro da mama contralateral, 24,2% realizaram CPM, todavia apenas 13% tinha documentadas mutações em BRCA1 ou 2. Uma possível explicação tem de ver com outros motivos que levam mulheres sem critérios de elegibilidade a realizar esta cirurgia, nomeadamente uma sobreavaliação dos seus riscos, sobrevalorização dos benefícios da cirurgia. Como tal deve-se, em ambiente de consulta, abordar a importância da correta avaliação do risco e de outras opções terapêuticas que se revelem mais adequadas, nomeadamente a quimioprofilaxia. Todavia, muitas mulheres continuam a optar pela CPM de forma a evitar a necessidade de vigilância futura, desejo simetria após mastectomia unilateral ou como forma de aliviar o stress e receio de vir a desenvolver novo cancro. Torna-se, portanto, fazer uma abordagem holística na avaliação da paciente de modo a que esta realize mastectomia profilática apenas quando há indicações.

Esta decisão é influenciada, portanto, por fatores demográficos como a idade, educação, estado matrimonial, número de filhos, a possibilidade de reconstrução, a idade do diagnóstico, severidade e vulnerabilidade.<sup>62</sup>

Neste estudo verificou-se que mulheres com carcinoma invasivo da mama ou DCIS optavam 3 vezes mais pela mastectomia profilática contralateral se souberem que a

reconstrução mamária é uma opção disponível.<sup>55</sup>

Mulheres com mutações BRCA 1 ou 2 beneficiam de uma CPM de forma a reduzir a incidência de recorrência.<sup>63 39</sup> O estudo de Hartmann et al. que mostrou uma redução do risco relativo superior ou igual a 89,5% nos doentes de alto risco, enquanto naqueles de risco moderado a redução foi de apenas 7,9%.<sup>30</sup>

A eficácia desta técnica cirúrgica é controversa pois existem estudos que demonstram não haver benefício na mortalidade. Verifica-se que mulheres diagnosticadas com cancro da mama no estágio I e II que efetuaram CPM têm uma menor probabilidade de morrer do que as que realizaram apenas mastectomia unilateral.<sup>63</sup> Também parece que a CPM tem um efeito na redução da mortalidade a 5 anos mais acentuado em mulheres mais jovens e com um cancro invasivo inicial do tipo ER-.<sup>64</sup>

Verificou-se que a mastectomia profilática reduz a ocorrência de cancro mama contralateral bem como da mortalidade associada a uma recorrência. Todavia, a mastectomia profilática não impede a ocorrência de tumores secundários. Assim, justifica-se o menor efeito da CPM na redução da mortalidade do que na prevenção de um novo cancro primário.<sup>65</sup>

### **Impacto clínico da mastectomia profilática bilateral**

Estima-se uma redução do risco de aparecimento de cancro da mama de 89,5% com um risco moderado baseado na história familiar. Já nas mulheres com risco elevado esta redução foi da ordem dos 90 a 94%.

Atendendo à mortalidade, verificou-se uma redução de 100% no risco de morte nas mulheres com risco moderado e de 81 a 94% nos de alto risco, Este estudo mostrou que a mastectomia bilateral profilática reduz de forma estatisticamente significativa a incidência de cancro da mama e a mortalidade associada.<sup>66</sup>

Verificou-se uma redução significativa do risco de desenvolvimento de cancro da mama nas mulheres portadoras da mutação BRCA1 ou 2, para um período de follow up de 14 anos. A mortalidade também era inferior ao grupo de controlo em que mulheres com mutação BRCA1 ou 2 optaram por vigilância.<sup>67</sup>

A mastectomia profilática bilateral reduz o risco de incidência de cancro da mama em 90%, podendo também ser inferido que está associado a uma redução significativa da mortalidade.<sup>60</sup> A mastectomia profilática em mulheres com mutação BRCA nos estádios I e II apresenta uma redução da mortalidade, quando comparado com mastectomia unilateral.

## **Outras estratégias de redução do risco**

Ao contrário da prevenção primária, a prevenção secundária tem por objetivo conseguir diagnosticar mais precocemente os casos de cancro da mama invasivos, de forma a que o sucesso terapêutico seja otimizado. Esta opção reserva-se para mulheres que não tenham um risco suficientemente alto para optarem pela prevenção primária (cirurgia ou quimioprofilaxia) ou nas mulheres que por decisão pessoal recusaram mastectomia profilática.<sup>68</sup>

Uma das opções é a vigilância imagiológica. As principais vantagens de uma vigilância apertada relacionam-se com o diagnóstico mais precoce, prevenção dos fatores de risco e um tratamento mais precoce. Contudo pode levar ao sobre diagnóstico, grande número de falsos negativos, custo elevado exposição a radiação.<sup>69</sup> A ressonância magnética nuclear está validada como mais sensível para identificar cancro da mama nas populações de alto risco, devendo ser realizada a partir dos 25 anos e com uma periodicidade anual. Está também preconizada a realização de eco e mamografia anual. A utilização da mamografia para seguimento é difícil, sendo que para minimizar o erro, os resultados podem ser lidos por dois radiologistas experientes e usados algoritmos computadorizados.<sup>8</sup>

A quimioprofilaxia consiste na utilização de agentes químicos reverter ou impedir o processo de carcinogénese. Estes podem ser subdivididos em moduladores seletivos de recetor de estrogénio (SERM), onde se inclui o tamoxifeno e raloxifeno, retinóides, inibidores da aromatase, fitoestrogénios e agonistas de GnRH, inibidores da ciclooxigenase-2 (COX-2), retinóides e análogos LH.<sup>70 71</sup>

Verificou-se que a utilização de tamoxifeno reduzia o risco de cancro da mama contralateral em cerca de 48% em mulheres com ER+. <sup>72</sup> A utilização do tamoxifeno como terapêutica adjuvante tem uma eficácia comprovada. O raloxifeno é apenas utilizado para mulheres com mais de 35 anos. <sup>68</sup>

## **Conclusão**

Os vários estudos realizados mostram a importância da mastectomia profilática enquanto técnica que reduz o aparecimento e recorrência de novos casos de cancro da mama. Estes também mostram que esta é benéfica nos pacientes de alto risco, aqueles com história familiar sugestiva ou mutações hereditárias, nomeadamente nos genes BRCA1 ou 2. Estes dados vão de encontro às recomendações da ESMO e NCCN. Os fatores de risco correspondem aos vários agentes que cursam com aparecimento de mutações, podendo haver alguns que também modificam a penetrância de mutações hereditárias. Desconhece-se ainda a interação entre estes fatores de risco bem como a importância das mutações de baixa penetrância. Apesar de já se terem desenvolvido modelos de estimativa de risco, o conhecimento aprofundado das bases genéticas contribuirá para uma melhor otimização das estratégias terapêuticas.

Efetivamente, a mastectomia profilática é uma técnica cirúrgica que tem associado riscos pelo que nas mulheres com risco moderado ou baixo não está recomendada. Verifica-se que há uma percentagem significativa de mulheres que utiliza esta cirurgia como forma de diminuir a ansiedade e medo de aparecimento de cancro da mama, pelo que se torna importante uma abordagem multidisciplinar com possível acompanhamento psicológico. Efetivamente, a paciente deve estar corretamente informada acerca dos benefícios bem como dos riscos a ela associados e face a estes dados tomar uma decisão consciente.

Outra questão que se revela importante é a importância da reconstrução mamária. Efetivamente atualmente opta-se por uma mastectomia profilática poupadora de pele que permite preservar o invólucro cutâneo de modo a melhorar os resultados estéticos e tempo cirúrgico.

## Referências bibliográficas

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):E359-E386.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(1):7-30. doi:10.3322/caac.21442
3. Miller KD, Siegel RL, Lin CC, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*. 2016;66(4):271-289.
4. Botha JL, Bray F, Sankila R, Parkin DM. Breast cancer incidence and mortality trends in 16 European countries. *Eur J Cancer*. 2003;39(12):1718-1729.
5. Güth U, Myrick ME, Viehl CT, Weber WP, Lardi AM, Schmid SM. Increasing rates of contralateral prophylactic mastectomy - A trend made in USA? *Eur J Surg Oncol*. 2012;38(4):296-301.
6. Contegiacomo A, Pensabene M, Capuano I, et al. An oncologist-based model of cancer genetic counselling for hereditary breast and ovarian cancer. *Ann Oncol*. 2004;15(5):726-732.
7. Verhoog LC, Brekelmans CT, Seynaeve C, Meijers-Heijboer EJ, Klijn JG. Contralateral breast cancer risk is influenced by the age at onset in BRCA1-associated breast cancer. *Br J Cancer*. 2000;83(3):384-386.
8. Khuwaja GA, Abu-Rezq AN. Bi-modal breast cancer classification system. *Pattern Anal Appl*. 2004;7(3):235-242.
9. Polyak K. Breast cancer: Origins and evolution. *J Clin Invest*. 2007;117(11):3155-3163.
10. Martin A-M. Genetic and Hormonal Risk Factors in Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92(14):1126-1135.
11. Easton DF, Bishop DT, Ford D, Crockford GP. Genetic linkage analysis in familial breast and ovarian cancer: results from 214 families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet*. 1993;52(4):678-701.
12. Shiovitz S, Korde LA. Genetics of breast cancer: A topic in evolution. *Ann Oncol*. 2015;26(7):1291-1299.
13. Zheng L, Li S, Boyer TG, Lee WH. Lessons learned from BRCA1 and BRCA2. *Oncogene*. 2000;19(53):6159-6175.
14. Adem C, Reynolds C, Soderberg CL, et al. Pathologic characteristics of breast parenchyma in patients with hereditary breast carcinoma, including BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Cancer*. 2003;97(1):1-11.
15. Narod SA, Tung N, Lubinski J, et al. A prior diagnosis of breast cancer is a risk factor for breast cancer in BRCA1 and BRCA2 carriers. *Curr Oncol*. 2014;21(2):64-68.
16. Ford D, Easton DF, Stratton M, et al. Genetic Heterogeneity and Penetrance Analysis of the BRCA1 and BRCA2 Genes in Breast Cancer Families. *Am J Hum Genet*. 1998;62(3):676-689.
17. Struwing JP, Hartge P, Wacholder S, et al. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. *N Engl J Med*. 1997;336(20):1401-1408.
18. King M-C. Breast and Ovarian Cancer Risks Due to Inherited Mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science (80- )*. 2003;302(5645):643-646.
19. Stratton MR, Rahman N. The emerging landscape of breast cancer susceptibility. *Nat Genet*. 2008;40(1):17-22.

20. Meijers-Heijboer H, Van den Ouweland A, Klijn J, et al. Low-penetrance susceptibility to breast cancer due to CHEK2\*1100delC in noncarriers of BRCA1 or BRCA2 mutations: The CHEK2-breast cancer consortium. *Nat Genet.* 2002;31(1):55-59.
21. Apostolou P, Papasotiriou I. Current perspectives on CHEK2 mutations in breast cancer. *Breast Cancer Targets Ther.* 2017;9:331-335. doi:10.2147/BCTT.S111394
22. Gage M, Wattendorf D, Henry LR. Translational advances regarding hereditary breast cancer syndromes. *J Surg Oncol.* 2012;105(5):444-451.
23. Vargas AC, Reis-Filho JS, Lakhani SR. Phenotype-genotype correlation in familial breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 2011;16(1):27-40. doi:10.1007/s10911-011-9204-6
24. Wang ZJ, Churchman M, Avizienyte E, et al. Germline mutations of the LKB1 (STK11) gene in Peutz-Jeghers patients. *J Med Genet.* 1999;36(5):365-368. doi:10.1136/jmg.38.6.356
25. Phipps RF, Perry PM. Familial breast cancer. *Postgrad Med J.* 1988;64(757):847-849. doi:10.1136/pgmj.64.757.847
26. Colditz G, Rosner B. Cumulative risk of breast cancer to age 70 years according to risk factor status: Data from the Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol.* 2000;152(10):950-964.
27. Joo JE, Dowty JG, Milne RL, et al. Heritable DNA methylation marks associated with susceptibility to breast cancer /631/67/69 /631/337/176/1988 /692/699/67/1347 /692/308/2056 /45 /45/61 article. *Nat Commun.* 2018;9(1):1-12.
28. Begg CB, Ostrovnaya I, Carniello JVS, et al. Clonal relationships between lobular carcinoma in situ and other breast malignancies. *Breast Cancer Res.* 2016;18(1):1-11.
29. Rahman N, Stone JG, Coleman G, et al. Lobular carcinoma in situ of the breast is not caused by constitutional mutations in the E-cadherin gene. *Br J Cancer.* 2000;82(3):568-570. doi:10.1054/bjoc.1999.0965
30. Angelos P, Bedrosian I, Euhus DM, Herrmann VM, Katz SJ, Pusic A. Contralateral Prophylactic Mastectomy: Challenging Considerations for the Surgeon. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(10):3208-3212.
31. Gebreamlak EP, Niu Y. Low-Grade and High-Grade Invasive Ductal Carcinomas of the Breast Follow Divergent routes of Progression. *Clin Oncol Cancer Res.* 2011;8:123-127.
32. Metcalfe KA, Lubinski J, Ghadirian P, et al. Predictors of contralateral prophylactic mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation: The Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. *J Clin Oncol.* 2008;26(7):1093-1097.
33. Anderson GL, Chlebowski RT, Rossouw JE, et al. Prior hormone therapy and breast cancer risk in the Women's Health Initiative randomized trial of estrogen plus progestin. *Maturitas.* 2006;55(2):103-115.
34. Banks E, Beral V, Bull D, et al. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet.* 2003;362(9382):419-427.
35. Cancer CG on HF in B. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53297 women with breast cancer and 100239 women without breast cancer from 54 epidemiologic studies. *Lancet.* 1997;350(9084):1047-1059.
36. Coronado GD, Beasley J, Livaudais J. Alcohol consumption and the risk of breast cancer. *Salud Publica Mex.* 2011;53(5):440-447. doi:10.1590/S0036-36342011000500012

37. Travis LB, Hill D, Dores GM, et al. Cumulative absolute breast cancer risk for young women treated for Hodgkin lymphoma. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(19):1428-1437.
38. Breast Cancer Linkage Consortium T. Cancer Risks in BRCA2 Mutation Carriers. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 1999;91(15):1310-1316.
39. Van Sprundel TC, Schmidt MK, Rookus MA, et al. Risk reduction of contralateral breast cancer and survival after contralateral prophylactic mastectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *Br J Cancer.* 2005;93(3):287-292.
40. Metcalfe K, Gershman S, Lynch HT, et al. Predictors of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Br J Cancer.* 2011;104(9):1384-1392. doi:10.1038/bjc.2011.120
41. Reiner AS, John EM, Brooks JD, et al. Risk of asynchronous contralateral breast cancer in noncarriers of BRCA1 and BRCA2 mutations with a family history of breast cancer: A report from the women's environmental cancer and radiation epidemiology study. *J Clin Oncol.* 2013;31(4):433-439. doi:10.1200/JCO.2012.43.2013
42. Heemskerk-Gerritsen BAM, Brekelmans CTM, Menke-Pluymers MBE, et al. Prophylactic mastectomy in BRCA1/2 mutation carriers and women at risk of hereditary breast cancer: Long-term experiences at the Rotterdam family cancer clinic. *Ann Surg Oncol.* 2007;14(12):3335-3344.
43. Gianni L, Dafni U, Gelber RD, et al. Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: A 4-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2011;12(3):236-244.
44. Sandberg MEC, Hall P, Hartman M, et al. Estrogen receptor status in relation to risk of contralateral breast cancer-a population-based cohort study. *PLoS One.* 2012;7(10):e46535.
45. Reiner AS, Lynch CF, Sisti JS, et al. Hormone receptor status of a first primary breast cancer predicts contralateral breast cancer risk in the WECARE study population. *Breast Cancer Res.* 2017;19(1):1-11.
46. Jordan JA. NCCN Breast Cancer Risk Reduction. *NCCN Clin Pract Guidel Oncol (NCCN Guidel ).* 2015.
47. NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian. *Version 12018.* 2018:1-191.
48. Gadzicki D, Evans DG, Harris H, et al. Genetic testing for familial/hereditary breast cancer - Comparison of guidelines and recommendations from the UK, France, the Netherlands and Germany. *J Community Genet.* 2011;2(2):53-69.
49. Evans DGR, Howell A. Breast cancer risk-assessment models. *Breast Cancer Res.* 2007;9(5):1-8.
50. Beer GM, Varga Z, Budi S, Seifert B, Meyer VE. Incidence of the superficial fascia and its relevance in skin-sparing mastectomy. *Cancer.* 2002;94(6):1619-1625.
51. Arver B, Isaksson K, Atterhem H, et al. Bilateral prophylactic mastectomy in swedish women at high risk of breast cancer: A national survey. *Ann Surg.* 2011;253(6):1147-1154.
52. van Verschuer VMT, Maijers MC, van Deurzen CHM, Koppert LB. Oncological safety of prophylactic breast surgery: skin-sparing and nipple-sparing versus total mastectomy. *Gland Surg.* 2015;4(6):467-475.
53. Greenway RM, Schlossberg L, Dooley WC. Fifteen-year series of skin-sparing mastectomy for stage 0 to 2 breast cancer. *Am J Surg.* 2005;190(6):918-922. doi:10.1016/j.amjsurg.2005.08.035

54. Lemaine V. Bilateral Prophylactic Mastectomy and Immediate Breast Reconstruction in High-Risk Women: The Importance of Health-Related Quality of Life in Decision Making. *Ann Surg Oncol.* 2017;24(9):2434-2435.
55. Ashfaq A, McGhan LJ, Pockaj BA, et al. Impact of breast reconstruction on the decision to undergo contralateral prophylactic mastectomy. *Ann Surg Oncol.* 2014;21(9):2934-2940.
56. Pirro O, Mestak O, Vindigni V, et al. Comparison of Patient-reported Outcomes after Implant Versus Autologous Tissue Breast Reconstruction Using the BREAST-Q. *Plast Reconstr Surg - Glob Open.* 2017;5(1):e1217.
57. Spear SL, Schwarz KA, Venturi ML, Barbosa T, Al-Attar A. Prophylactic mastectomy and reconstruction: Clinical outcomes and patient satisfaction. *Plast Reconstr Surg.* 2008;122(1):1-9.
58. Tesson S, Richards I, Porter D, et al. Women's preferences for contralateral prophylactic mastectomy following unilateral breast cancer: What risk-reduction makes it worthwhile? *Breast.* 2017;31:233-240.
59. Azzi AJ, Zammit D, Lessard L. Single-Stage Breast Reconstruction Using an All-In-One Adjustable Expander/Implant. *Plast Reconstr Surg - Glob Open.* 2018;1. doi:10.1097/GOX.0000000000001609
60. Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT, et al. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: The PROSE study group. *J Clin Oncol.* 2004;22(6):1055-1062.
61. Cemal Y, Albornoz CR, Disa JJ, et al. A paradigm shift in U.S. breast reconstruction: Part 2. the influence of changing mastectomy patterns on reconstructive rate and method. *Plast Reconstr Surg.* 2013;131(3):320-326.
62. Tesson S, Richards I, Porter D, et al. Women's preferences for contralateral prophylactic mastectomy following unilateral breast cancer: What risk-reduction makes it worthwhile? *Breast.* 2017;31:233-240.
63. Metcalfe K, Gershman S, Ghadirian P, et al. Contralateral mastectomy and survival after breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations: Retrospective analysis. *BMJ.* 2014;348(February):1-11.
64. Bedrosian I, Hu CY, Chang GJ. Population-based study of contralateral prophylactic mastectomy and survival outcomes of breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(6):401-409.
65. Metcalfe KA, Semple JL, Narod SA. Satisfaction with breast reconstruction in women with bilateral prophylactic mastectomy: A descriptive study. *Plast Reconstr Surg.* 2004;114(2):360-366.
66. Herrinton LJ, Barlow WE, Yu O, et al. Efficacy of prophylactic mastectomy in women with unilateral breast cancer: A cancer research network project. *J Clin Oncol.* 2005;23(19):4275-4286.
67. Mutter RW, Frost MH, Hoskin TL, Johnson JL, Hartmann LC, Boguey JC. Breast cancer after prophylactic mastectomy (bilateral or contralateral prophylactic mastectomy), a clinical entity: presentation, management, and outcomes. *Breast Cancer Res Treat.* 2015;153(1):183-190.
68. Prichard RS, Hill ADK, Dijkstra B, McDermott EW, O'Higgins NJ. The prevention of breast cancer. *Br J Surg.* 2003;90(7):772-783.
69. Shah TA, Guraya SS. Breast cancer screening programs: Review of merits, demerits, and recent recommendations practiced across the world. *J Microsc Ultrastruct.* 2017;5(2):59-69.
70. Pruthi S, Heisey RE, Bevers TB. Chemoprevention for Breast Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(10):3230-3235.



71. Thomsen A, Kolesar JM. Chemoprevention of breast cancer. *Am J Health Syst Pharm.* 2008;65(23):2221-2228.
72. Davies KR, Cantor SB, Brewster AM. Better contralateral breast cancer risk estimation and alternative options to contralateral prophylactic mastectomy. *Int J Womens Heal.* 2015;7:181-187.